

EDUCACIÓN CONTINUA

Guías para el uso racional de antibióticos β -lactámicos: mecanismos de resistencia y su interpretación clínica

César A. Arias, Diana Panesso, Mauricio Zúñiga

Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.

Los antibióticos β -lactámicos son los compuestos más ampliamente usados para tratar infecciones adquiridas en el hospital o en la comunidad. Sin embargo, la resistencia a estos antibióticos en bacterias Gram negativas y Gram positivas se ha incrementado, lo cual limita su eficacia terapéutica. Se debe estar alerta a este fenómeno y seleccionar la terapia de acuerdo con el mecanismo de resistencia probable del germen aislado. La lectura interpretativa de los patrones de susceptibilidad permite un enfoque más racional del problema de resistencia y se convierte en una guía fundamental para el manejo de situaciones específicas. Dada la complejidad de los mecanismos de resistencia, es indispensable que el laboratorio identifique los microorganismos según especie y determine la susceptibilidad de un número razonable de antimicrobianos. La resistencia a β -lactámicos en *Enterobacteriaceae* se debe principalmente a la producción de β -lactamasas codificadas cromosómicamente o en plásmidos. Los mecanismos de impermeabilidad y la producción de bombas de exclusión molecular son los más comunes en microorganismos 'no fermentadores', por lo cual la terapia debe responder a estos fenómenos. En bacterias Gram positivas existen varios mecanismos involucrados: producción de proteínas de unión a penicilina (PBP) alteradas, síntesis de nuevas PBP o producción de β -lactamasas. Se discuten aquí las opciones terapéuticas basadas en el conocimiento de los mecanismos de resistencia.

Palabras claves: β -lactámicos, resistencia bacteriana, interpretación del antibiograma.

Guides for rational use of β -lactam antibiotics: resistance mechanisms and clinical interpretation

β -lactams are the antibiotic compounds most widely used against hospital and community acquired infections. However, resistance has emerged in both Gram-positive and Gram-negative bacteria, limiting their therapeutic efficacy. The choice of appropriate treatment depends on analysis of susceptibility data that indicates a specific mechanism of resistance. Correct interpretation of susceptibility tests permits a rational approach to the resistance problem and selection of alternatives for treatment. The laboratory must first be able to identify accurately microorganisms to the species level and then test a minimum of relevant antimicrobials. β -lactam resistance in *Enterobacteriaceae* is mainly due to the production of plasmid or chromosomal encoded β -lactamases. In Gram-negative non-fermenting bacteria, impermeability and efflux are relatively more important to the treatment selected. In Gram-positive bacteria, resistance mechanisms can involve changes in penicillin-binding proteins (PBPs), production of new PBPs or synthesis of β -lactamases. The range of therapeutic options must be based on the current status of local resistance mechanisms.

Key words: β -lactamases, β -lactam resistance, interpretation of susceptibility tests.

Correspondencia:

César A. Arias, Transversal 9 A Bis No. 133-25, Bogotá, D.C.
Teléfono: 523 4879 y 633 1512, ext. 345; fax: 216 5116
caa22@cantab.net

Recibido: 24/09/02; aceptado: 28/04/03

En años recientes, el conocimiento de los mecanismos moleculares de resistencia a los antibióticos se ha extendido inmensamente. La disponibilidad de un mayor número de antimicrobianos ha permitido una mejor individualización de diversos problemas clínicos

específicos. Igualmente, los avances en la comprensión de los procesos bioquímicos y genéticos de los determinantes de resistencia permite interpretar y predecir el éxito de una terapia específica bajo diversas circunstancias. De la misma manera, la utilización de técnicas de epidemiología molecular en el seguimiento de aislamientos bacterianos resistentes indica que el problema de resistencia se debe, en muchos casos, a la expansión clonal de ciertas cepas en un nicho biológico determinado. Los antibióticos β -lactámicos son los compuestos más utilizados en la práctica médica ambulatoria y en el hospital. El objetivo de esta revisión es el de presentar unas guías de utilización de antibióticos β -lactámicos basadas en el conocimiento actual de los mecanismos de resistencia. Sin embargo, es fundamental enfatizar que la resistencia bacteriana es un fenómeno cambiante, lo que impone el estudio permanente de patrones y mecanismos de resistencia de los aislamientos circulantes.

Lectura interpretativa del antibiograma: inferencias a nivel molecular

Los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se clasifican siempre de acuerdo con interpretaciones fenotípicas de laboratorio: el microorganismo se informa como susceptible o resistente a un antibiótico determinado. El clínico generalmente toma decisiones terapéuticas con base en esta información sin tener en cuenta que estos datos son el fiel reflejo de procesos moleculares. Courvalin introdujo el concepto de

lectura interpretativa de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (1). La lógica de este enfoque se basa en: 1) caracterización del fenotipo de resistencia con la evaluación apropiada de los antibióticos pertenecientes a una misma clase; 2) deducción del mecanismo bioquímico y molecular de resistencia de acuerdo con el fenotipo observado, y 3) elección del antimicrobiano apropiado con base en estos parámetros.

Para aprovechar este proceso es necesario que los aislamientos clínicos sean identificados según especie en forma altamente confiable y que se utilicen varios antibióticos en las pruebas de sensibilidad. En el mismo orden de ideas, es absolutamente fundamental que el clínico aprenda a identificar los patrones de resistencia poco comunes o que no han sido informados anteriormente. Por ejemplo, el hallazgo de un aislamiento de enterococo resistente a glicopéptidos debe ser confirmado por métodos adicionales o enviado a un laboratorio de referencia. El cuadro 1 muestra una serie de patrones de susceptibilidad que deben alertar al clínico con el fin de buscar confirmación específica.

Interpretación y manejo de la resistencia a antibióticos β -lactámicos

Enterobacteriaceae

Los mecanismos de resistencia a β -lactámicos varían de acuerdo con la especie; es así como la identificación exacta del microorganismo

Cuadro 1. Patrones inusuales de resistencia que requieren confirmación.*

Organismo	Resistencias a
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomicina, teicoplanina, linezolid
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	Vancomicina, linezolid
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Glicopéptidos, linezolid
Estreptococos β -hemolíticos grupo A, B, C, G	Penicilina, glicopéptidos, linezolid
Enterococos	Glicopéptidos, linezolid
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporinas de tercera generación o carbapenem
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Ciprofloxacina
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina, cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacina
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporinas de tercera generación
<i>Enterobacteriaceae</i>	Meropenem, imipenem, cefalosporinas de tercera generación
<i>Bacteroides</i> spp.	Metronidazol, amoxicilina-clavulanato, carbapenem
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol, vancomicina

*Adaptado de Livermore *et al.* (6)
Cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona

infectante es fundamental para la selección apropiada del antimicrobiano. Generalmente, la resistencia observada en *Enterobacteriaceae* es mediada por β -lactamasas adquiridas en plásmidos o expresadas cromosómicamente. Se han descrito más de 300 β -lactamasas en la literatura y es importante tratar de inferir la clase de enzima involucrada con base en los datos del antibiograma y la identificación del microorganismo según la especie. Entre las situaciones clínicas más relevantes, se destaca la identificación de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) en *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* y otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae* (especialmente *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *Citrobacter diversus*). El mejor indicador de la presencia de ESBL en cualquiera de las especies mencionadas, es el informe de resistencia a ceftazidima (2,3). En nuestro continente, la presencia de la enzima CTX-M ocasiona que, en algunas circunstancias, la cefotaxima sea mejor indicador que la ceftazidima (4,5). Adicionalmente, el hallazgo puede sustentarse investigando el patrón de susceptibilidad a cefoxitín, el cual no es sustrato de las ESBL: la resistencia a ceftazidima (o cefotaxima para CTX-M) con susceptibilidad a cefoxitín sugiere con alta probabilidad la presencia de ESBL en el microorganismo correspondiente (6). De la misma manera, las ESBL (derivadas de las enzimas tipo A, TEM y SHV) tienden a ser inhibidas por clavulanato, sulbactam y tazobactam, lo que ayuda a su caracterización. La presencia de dichas enzimas debe ser confirmada por el laboratorio clínico y la terapia debe hacerse teniendo en cuenta este hallazgo. En estos casos, las opciones terapéuticas dependen de varios factores y uno de los más importantes es la cantidad de enzima que se produce. La presencia de ESBL hace altamente probable que el uso de todas las cefalosporinas (incluidas cefepime o cefpirome) sea inefectivo. Algunas combinaciones de β -lactámicos e inhibidores de β -lactamasas han mostrado eficacia (por ejemplo, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato, cefoperazona-sulbactam, ampicilina-sulbactam), pero dependen de la cantidad de enzima producida y sólo se recomiendan si se tienen datos confiables de

susceptibilidad. Los carbapenems (imipenem y meropenem) presentan la mejor actividad contra estas enzimas y son la mejor opción para el tratamiento de infecciones por estos microorganismos.

Por otro lado, la resistencia a cefoxitín en la mayoría de *Enterobacteriaceae* es indicativa de la producción de enzimas AmpC (clase C) (7). Las especies más implicadas son: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp. y *Serratia* spp. Estas enzimas presentan problemas terapéuticos distintos:

- una gran proporción de estas enzimas se produce en forma inducible, es decir, la producción de la enzima está directamente relacionada con la presencia del antibiótico. Este fenotipo clásico muestra susceptibilidades a oxi-imino cefalosporinas (ceftriaxone, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima) con resistencia a cefoxitín.
- La producción de enzimas AmpC está sometida a una regulación molecular muy estricta y es común el fenómeno de de-represión (especialmente en *Enterobacter* spp. y *Citrobacter freundii*): esta situación implica que la enzima pasa de ser inducible (se produce en pocas cantidades y sólo cuando el antibiótico está presente) a producirse todo el tiempo y en grandes cantidades (fenotipo constitutivo). Esta circunstancia se observa cuando se usan aminopenicilinas, cefalosporinas de segunda generación (cefaclor, cefuroxime) y, especialmente, aminotiazolidil cefalosporinas (cefotaxime, ceftriaxona, ceftizoxima, ceftazidime) en el tratamiento de infecciones por microorganismos productores de AmpC y sucede hasta en 20% o 30% de los casos durante la terapia (*Enterobacter* spp.) (8). En este caso, los únicos antibióticos que presentan actividad confiable son las cefalosporinas de cuarta generación (cefepime y cefpirome) y los carbapenems, previa confirmación de susceptibilidades.
- Estas enzimas son resistentes a la acción de los inhibidores de β -lactamasas (la única excepción es la enzima de *M. morganii* que es

susceptible a inhibición por tazobactam); por tanto, su uso en la terapéutica es limitado.

Un diagrama de flujo que puede ser útil para las decisiones terapéuticas en pacientes infectados por miembros de la familia *Enterobacteriaceae* se observa en la figura 1.

No fermentadores

Los microorganismos de este grupo más comúnmente aislados en el área clínica son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Consideración especial debe darse a las infecciones por *P. aeruginosa*. El sistema de exclusión (bombeo de antimicrobianos al exterior de la célula bacteriana) y la impermeabilidad (pérdida o alteración de porinas) son los mecanismos más importantes de resistencia a β -lactámicos. Este microorganismo muestra

resistencia a varios grupos de antimicrobianos y en muchos casos coexisten con la producción de β -lactamasas. Los carbapenems se ven afectados en forma diferente: la hiperproducción de las bombas de exclusión (MexAB-OprM u otras) y la pérdida de la porina OprD (que provee un canal específico para la entrada de los carbapenems en la membrana externa) producen resistencia a meropenem (con una frecuencia de aproximadamente, 10^{-14}). Por otro lado, en la mayoría de los casos, la resistencia a imipenem se origina por la pérdida de la porina OprD solamente (la bomba de exclusión MexAB-OprM no reconoce al imipenem), lo que la hace mucho más frecuente (aproximadamente, 10^{-7}) (9). Aún más, si el imipenem se prefiere como el carbapenem de elección en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*, existe una posibilidad muy alta de que la resistencia emerja y que se tenga que utilizar un compuesto adicional. El cuadro 2 hace una

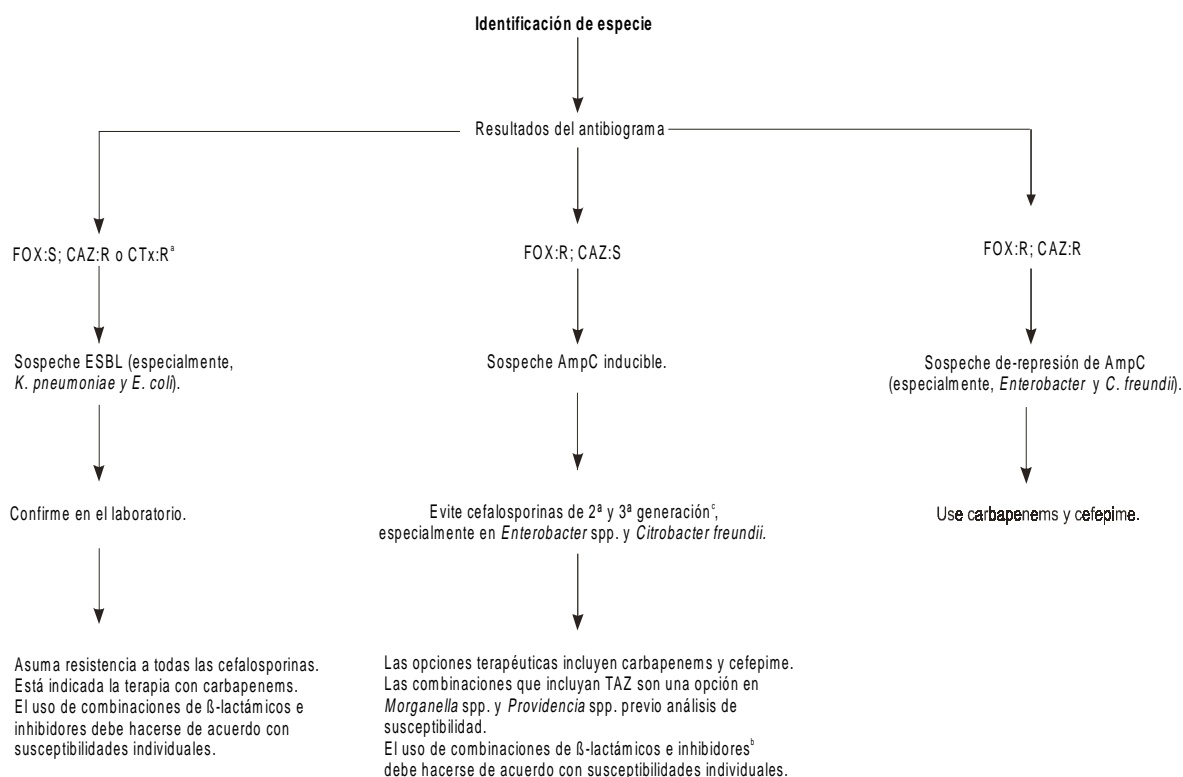


Figura 1. Diagrama de flujo para la guía en el tratamiento de infecciones por aislamientos resistentes de la familia *Enterobacteriaceae* con β lactámicos.

correlación entre el mecanismo de resistencia, las sensibilidades y las opciones terapéuticas para tratar infecciones por *P. aeruginosa*. Las enzimas que degradan los carbapenems han sido también reportadas en *P. aeruginosa* y el clínico debe estar alerta ante esta posibilidad, pues los altos niveles de resistencia al imipenem y meropenem son indicativos de la presencia de esta enzima (carbapenemasa).

Las infecciones por *Acinetobacter* spp. son un reto especial para el clínico. La relación entre los mecanismos de resistencia y el antibiograma no está bien definida en este género bacteriano y la terapéutica debe individualizarse con cada paciente y aislamiento. Los carbapenems tienen la actividad más consistente contra estos organismos. No obstante, al igual que en el caso anterior, hay que estar alerta para detectar la presencia de carbapenemasas, que siguen siendo un hallazgo poco frecuente.

Stenotrophomonas maltophilia posee intrínsecamente β -lactamasas que hidrolizan todos los β -lactámicos (clase B, dependientes de zinc), excepto el aztreonam. En particular, tienen una

actividad significativa contra los carbapenems. Entre los β -lactámicos, la mayor efectividad se ha observado con ticarcilina-clavulanato aunque la terapia de elección sigue siendo trimetoprim-sulfametoxazol (6).

Gram negativas fastidiosas

Dentro de este grupo podemos incluir a *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *Moraxella catarrhalis*. Estos microorganismos característicamente están involucrados en pacientes con infección respiratoria, bacteremia y meningitis. El mayor problema en este grupo de microorganismos es la resistencia a β -lactámicos generada por la producción de β -lactamasas o alteración de las proteínas de unión a penicilina (PBP). En general, las enzimas producidas por estos microorganismos son inhibidas por los inhibidores de β -lactamasas (sulbactam, clavulanato y tazobactam), lo cual hace que la combinación de β -lactámico-inhibidor sea una opción bastante aceptable para el tratamiento de las infecciones causadas por estos patógenos. La producción de β -lactamasas debe ser confirmada en el

Cuadro 2. Fenotipos, interpretación y opciones terapéuticas de β -lactámicos en aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes.

Antibiótico								Interpretación	Terapia sugerida ^a
TIC	PIP	PIP/TAZ	CAZ	FEP	ATM	IMP	MEM		
R	R	R	R	S/r	R	S	S	AmpC de-reprimida ^b	Carbapenems Cefepime ^c
S	S/r	S	S	S	S	R	r	Pérdida de porina oprD	PIP, CAZ, MEM ^d permanecen activos
R	r/R	r/R	r/R	R	r/R	S	r	Exclusión incrementada	MEM
R	R	R	R	R	R	R	R	Pérdida de porina más exclusión	Ningún β -lactámico es efectivo ^e

TIC: ticarcilina; PIP: piperacilina; TAZ: tazobactam; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepime; ATM: aztreonam; IMP: imipenem; MEM: meropenem.

R: resistente; S: susceptible; r: susceptibilidad reducida sin resistencia evidente. Usualmente informado como sensible o intermedio.

^a La elección puede variar si está involucrado más de un mecanismo de resistencia.

^b La de-represión parcial puede arrojar susceptibilidades en PIP y CAZ. Sin embargo, la de-represión total se puede observar durante la terapia.

^c Los datos clínicos en *P. aeruginosa* son limitados. Es necesaria la confirmación de susceptibilidad.

^d La concentración inhibitoria mínima de meropenem puede estar ligeramente elevada, pero su utilidad clínica se mantiene.

^e Usualmente resistente también a las quinolonas. Los aminoglicósidos pueden tener actividad. Para multirresistencia a todos los antimicrobianos; los datos preliminares disponibles sugieren el uso de la polimixina B o la colistina.

Adaptado de la referencia (9).

laboratorio por pruebas rutinarias. Cuando se presenta resistencia o susceptibilidad reducida a la combinación de β -lactámico-inhibidor de β -lactamasa, se debe sospechar la presencia de bombas de exclusión o alteraciones de la permeabilidad (especialmente en *Neisseriaceae*) (7). No obstante, la mayoría de los aislamientos sigue siendo susceptible a cefalosporinas de segunda (por ejemplo, cefuroxime) y tercera generación (por ejemplo, ceftriaxone, cefotaxime), las cuales son alternativas terapéuticas válidas en estos casos. Cualquier resistencia a estos últimos compuestos debe ser confirmada por un laboratorio de referencia.

Gram positivos

Los aislamientos más comúnmente identificados en este grupo son: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Enterococcus* spp. Los mecanismos de resistencia más relevantes en la mayoría de ellos incluyen la alteración de PBP (*S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp.), producción de nuevas PBP (*Staphylococcus aureus*) o producción de β -lactamasas (*S. aureus*, *Enterococcus* spp.).

La situación clínica más crítica con el neumococo radica en el incremento de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. En Colombia, 50% y 27% de los neumococos aislados de pacientes pediátricos y adultos, respectivamente, son resistentes a penicilina (10,11). Es absolutamente fundamental que el laboratorio pueda identificar esta clase de microorganismos. Siendo *S. pneumoniae* una de las principales causas de meningitis en nuestra población, la susceptibilidad a ceftriaxona, cefotaxima y meropenem deben conocerse, ya que estos antibióticos se presentan como alternativas terapéuticas. El uso de un glicopéptido (por ejemplo, vancomicina) debe considerarse como opción si se encuentra resistencia a cefotaxima.

La resistencia a la penicilina en los estreptococos orales (especialmente, *S. oralis*) es un reporte ahora frecuente que incluye casos de endocarditis (12). El tratamiento con penicilina en este tipo de infecciones debe hacerse solamente después de conocidas las susceptibilidades correspondientes.

Los informes de resistencia a penicilina en *S. pyogenes* son anecdóticos y no han sido confirmados, así que este antibiótico sigue siendo una opción válida para el manejo de infecciones por este microorganismo.

El incremento de aislamientos de *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina es un problema relevante en la clínica. *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) se han informado ya en más de 40% de los aislamientos de hospitales colombianos (13) y el mecanismo de resistencia compromete en su mayoría la producción de la PBP 2a (o 2') que tiene baja afinidad con los β -lactámicos; el mismo mecanismo se encuentra en los estafilococos coagulasa negativos. En general, se considera que todos los β -lactámicos son ineficaces en estos pacientes. Las alternativas terapéuticas incluyen la utilización de glicopéptidos, quinopristina-dalfopristin (Synercid) o linezolid. Por otro lado, hay que tener en cuenta que estos microorganismos pueden ser susceptibles a trimetoprim-sulfametoxazole, rifampicina, macrólidos, tetraciclinas y cloranfenicol, que se plantean como opciones terapéuticas válidas si se conocen las sensibilidades correspondientes y la situación lo amerita, aunque su utilidad clínica no ha sido evaluada en estudios controlados.

También es importante mencionar que la resistencia a todos estos compuestos (incluidos el linezolid, los glicopéptidos y el Synercid) ya ha sido informada y es necesario investigar la susceptibilidad correspondiente para tomar una decisión definitiva.

Conclusiones

Los β -lactámicos siguen siendo una alternativa terapéutica en el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad o las nosocomiales. La disponibilidad de un gran número de compuestos hace que las alternativas sean diversas. No obstante, la emergencia de resistencia ha producido una notable limitación en su efectividad. En Gram negativos, la diseminación de genes codificadores de β -lactamasas y mutaciones en la membrana externa inhiben la interacción del antibiótico con su blanco y producen fallas terapéuticas. Este tipo de

microorganismos son cada vez más frecuentes y es fundamental que el médico aprenda a reconocer estos mecanismos de resistencia con el fin de tomar una decisión adecuada. Los carbapenems continúan siendo la última arma en el tratamiento de las infecciones producidas por Gram negativos y el incremento en los informes de resistencia a estos compuestos indica que dicho fenómeno podría convertirse en un problema mayor de salud pública. Contrario a lo que sucede en los Gram positivos, no se vislumbran compuestos alternativos en un futuro cercano. Dada la complejidad del problema, en ciertos casos es necesaria la consulta a un especialista.

Agradecimientos

A John Quinn, University of Illinois, y a María Virginia Villegas, Cideim, Cali, por sus comentarios críticos a este manuscrito. De la misma manera, agradecemos a la Wellcome Trust, que financia y apoya al Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana de la Universidad El Bosque.

Referencias

1. **Courvalin P.** Interpretative reading of antimicrobial susceptibility tests. *ASM News* 1992;58:368-75.
2. **Livermore DM, Brown DF.** Detection of β -lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(Supl.1):59-64.
3. **Livermore DM.** β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84.
4. **Bradford PA, Yang Y, Sahm D, Grope I, Gardovska D, Storch G.** CTX-M-5, a novel cefotaxime-hydrolyzing β -lactamase from an outbreak of *Salmonella typhimurium* in Latvia. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1980-4.
5. **Nordmann P.** Trends in β -lactam resistance among *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 1998;27(Supl.1): 100-6.
6. **Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP.** Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 2001;48(Supl.1): 87-102.
7. **Moritz VA, Carson PB.** Cefoxitin sensitivity as a marker for inducible beta-lactamases. *J Med Microbiol* 1986;21: 203-7.
8. **Sanders CC, Sanders WE Jr.** β -Lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992;15:824-39.
9. **Livermore DM.** Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:247-50.
10. **Castañeda E, Peñuela I, Vela MC, Tomasz A.** Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Colombia: presence of international epidemic clones. Colombian pneumococcal study group. *Microb Drug Resist* 1998; 4:233-9.
11. **Sanabria O, Díaz P, Ovalle MV, Agudelo CI, Castañeda E.** Adult invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombia: surveillance of capsular types and antimicrobial susceptibility (1995-2000). En: Abstracts, First International Symposium on Antimicrobial Resistance. Cartagena, 2001. p.38.
12. **Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, Ho SW, Luh KT.** Antimicrobial susceptibility of *viridans* group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41: 621-7.
13. **Arias CA, Reyes J, Rico CL, Cortés L, Cruz C, Yepes F, et al.** Surveillance of antimicrobial resistance in staphylococci and enterococci: a multicentric study in Colombian hospitals. En: Abstracts, First International Symposium on Antimicrobial Resistance. Cartagena, 2001. p.36.